

Aspectos éticos da pesquisa com medicamentos psiquiátricos

Ethical issues of the research with psychiatric drugs

Marisa Palacios da Cunha e Melo de Almeida Rego¹

O artigo de Braz e Schramm trata de um tema pouquíssimo discutido e absolutamente necessário. As pesquisas que envolvem pacientes psiquiátricos trazem desafios importantes. A oportunidade de estabelecer um debate com os autores é para mim uma honra e um privilégio.

Sobre a temática, muito se poderia comentar. Escolhi trazer três pontos referentes à pesquisa terapêutica com novos medicamentos psiquiátricos: a autonomia dos pacientes, o placebo e a provocação de sintomas. Participando da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) em 2001, tivemos acesso a uma carta de um pesquisador estrangeiro indignado diante da recusa da Comissão em aprovar um projeto de pesquisa que continha um braço placebo no seu desenho. O autor considerava que não aceitar a autonomia do sujeito com transtornos psiquiátricos era puro preconceito, que o placebo seria necessário em razão da falta de padrões em psiquiatria, por uma questão metodológica, portanto, e a provocação de sintomas, como o ataque de pânico, por exemplo, é não só desejável como necessária para a condução das pesquisas. Além disso, haveria um benefício importante para os sujeitos das pesquisas representado pelo sentimento de altruísmo experimentado por eles, pelo fato de estarem participando do progresso da ciência.

Acerca da autonomia do paciente psiquiátrico, especificamente em relação à participação em pesquisa, a regra, no meu entender, deve ser a do direito de recusa. É claro que estamos nos referindo a projetos de pesquisa e não a tratamento, como o faz Geraldine¹, citado pelos autores. A pesquisa traz um risco adicional que não está presente no tratamento já consagrado. É uma certa incerteza sobre a eficácia e segurança da nova droga. Os testes têm como objetivos estabelecer os níveis de eficácia e segurança comparativos em relação aos esquemas já consagrados de tratamento, produzindo evidências, diminuindo incertezas. Um dos consensos que a reflexão sistemática internacional sobre ética em pesquisa produziu nesses mais de sessenta anos a partir de Nuremberg foi de que o respeito às pessoas é um princípio fundamental. Ele encontra justificativa em várias abordagens bioéticas, como as

princípiolistas, utilitarista, das virtudes ou do cuidar. No entanto, ao lado do respeito devido a todos sem exceção, há que considerar as situações de vulnerabilidade, como bem apontam os autores do artigo. Assim, não se trata de assumir que todo paciente que necessita de medicação psiquiátrica tenha que ser subtraído da possibilidade de se autodeterminar, mas também não é possível afirmar que toda e qualquer tentativa de proteção dirigida a essa população seja tomada como um injustificável paternalismo. Direito de recusa do paciente após esclarecimento na medida de seu entendimento, associado ao consentimento de um responsável significativo para o sujeito participante, parece ser a proposta que melhor protege os sujeitos desse tipo de pesquisa. Assim, à pergunta “quem assina o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)”, eu responderia que os dois, paciente e seu representante, aquela pessoa que melhor possa traduzir seus interesses.

Quanto ao placebo, ao lado da resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.885, de 23/10/2008, que proíbe os médicos de participarem de pesquisa que o use, há que considerar que, em parte, uma das áreas que mais pressionaram pela transformação da Declaração de Helsinque foi a da psiquiatria. Entretanto, não há nenhuma razão para supor que pacientes psiquiátricos devam ter garantido um padrão ético diferente de outras populações de doentes. Se o paciente que possui uma enfermidade renal tem seu novo medicamento testado contra o melhor tratamento já consagrado, e não há questionamentos sobre isso, não há por que ter uma conduta diferente em relação ao paciente psiquiátrico. Se o paciente que chega em um consultório, por exemplo, em pleno surto maniaco, vai ser tratado com medicamento comercializado nas farmácias e drogarias, então há um tratamento consagrado. Não há justificativa para se aceitar um duplo padrão: com pacientes renais a conduta ética é uma e com pacientes psiquiátricos é outra, se estamos tratando de pessoas a quem se deve igual respeito?

A provocação de sintomas é outro ponto que eu trago para corroborar a tese defendida no artigo de que a população é estigmatizada, o que a torna particularmente vulnerável e sujeita à exploração. A provocação de sintomas é um ponto ainda menos discutido do ponto de vista ético. O fato de um pesquisador provocar um sintoma que de

¹ Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro. marisa.palacios@gmail.com

outra forma não aconteceria, não naquele momento e lugar, parece uma produção de malefício que não encontra qualquer justificativa eticamente aceitável. Exemplos desse tipo de pesquisa incluem a provocação de ataque de pânico com CO₂, e de fora da psiquiatria a provocação de crise de asma com metacolina, sem qualquer benefício para o sujeito da pesquisa, somente para testar eficácia de medicamento. Esse é um exemplo de uso abusivo de animais humanos para experimentação.

Concluindo, como os autores, é preciso desenvolver formas de proteção dessa população respeitando sua autonomia.

Referência

1. Gerald PC. A autonomia na doença mental. *Jornal da Cremerj*. [documento na Internet] [acessado 2011 jan 2]. Disponível em: <http://www.cremerj.org.br/jornais/mostraMateria.php?idJornal=24&idMateria=235>

Pacientes com transtornos mentais, pesquisas clínicas e uso do placebo: tema complexo, respostas dúbias

Patients with mental disturbances, clinical research and the use of placebo: a complex subject; dubious answers

*Volnei Garrafa*²

O texto de Braz e Schramm estuda as pesquisas em pacientes com transtornos mentais na ótica da bioética, analisando fundamentalmente se o uso do placebo é aceitável e se esses pacientes podem assinar termos de consentimento informado. Inicialmente, traça um esclarecedor histórico do tratamento dispensado à loucura, passando pela discussão sobre o conceito de vulnerabilidade, competência e autonomia nas pesquisas com transtorno mental e chegando à essência da proposta que é analisar o crescente (e abusivo) uso de placebo nas pesquisas com novos psicofármacos. Os autores consideram que se trata de um campo de estudo com “posições antagônicas” e “minado por vieses”, embora justifiquem que existem “dificuldades quase intransponíveis” para a realização de pesquisas nesse campo e que as regulamentações existentes não protegem eficazmente as pessoas com transtornos mentais. Concluem que o consentimento informado deve ser solicitado nos períodos

em que os pacientes estejam fora das crises e que a ética psiquiátrica tem sido julgada como “o patinho feio da ética biomédica”, utilizando uma expressão de J. Radden¹.

Concordando com a maioria dos pontos do texto, embora discordando de alguns deles, vou ater-me somente a dois aspectos, até mesmo pelo exíguo espaço disponibilizado: (1) a não utilização da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos do Fundo das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) como referência para discussão do assunto; (2) a falta de uma posição clara e mais contundente com relação ao uso (ou não) do placebo nas pesquisas clínicas em pacientes com transtornos mentais.

A Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos

Homologada pela Unesco em 2005, com apoio de 191 países, a Declaração aprofundou e ampliou a agenda bioética do século XXI, tornando-se referência para a área². A autonomia, por exemplo – indispensável como ferramenta de estudo do tema aqui debatido –, foi desdobrada direta e indiretamente em pelo menos outros seis itens, disponíveis ao enriquecimento da discussão: Artigo 5 – Autonomia e responsabilidade individual; Artigo 6 – Consentimento; Artigo 7 – Indivíduos sem capacidade de consentir; Artigo 8 – Respeito pela vulnerabilidade humana e pela integridade individual; Artigo 9 – Privacidade e confidencialidade; Artigo 10 – Igualdade, justiça e equidade.

O ponto que trata especificamente do “consentimento” reforça que *A pesquisa científica só deve ser realizada com o prévio, livre, expresso e esclarecido consentimento do indivíduo envolvido. A informação deve ser adequada, fornecida de uma forma compreensível* (artigo 6). No Brasil, o sistema nacional de controle ético para as pesquisas com seres humanos coordenado pelo Ministério da Saúde vem reiteradamente aprovando nos anos mais recentes novos estudos clínicos sustentados em termos de consentimento com dez, quinze e até mais de vinte páginas, de difícil compreensão até mesmo para pesquisadores experimentados, quanto mais para a média da população brasileira, com média de escolaridade reconhecidamente

² Cátedra Unesco e Programa de Pós-Graduação em Bioética, Universidade de Brasília. volnei@conectanet.com.br

baixa. O que dizer, então, das pesquisas que envolvem pessoas portadoras de distúrbios mentais e que incluem até mesmo a utilização do placebo a partir da assinatura de outra pessoa que não o doente e denominada “responsável”?

O espírito geral da Declaração sobre Bioética da Unesco expressa claramente que proteção especial deve ser dada a indivíduos sem a capacidade para fornecer consentimento: ***Devem ser tomadas medidas especiais para proteger direitos e interesses dos indivíduos não capazes de exercer autonomia*** (artigo 5). Além disso, reforça que ***A vulnerabilidade humana deve ser levada em consideração na aplicação e no avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e das tecnologias associadas. Indivíduos e grupos de vulnerabilidade específica devem ser protegidos e a integridade individual de cada um deve ser respeitada*** (artigo 8).

Braz e Schramm são claros ao afirmar, nas considerações finais, que ***o consentimento deve ser solicitado nos períodos em que os pacientes estejam fora de crises*** embora registrem que alguns autores consideram ***que a ética do paciente psiquiátrico não deva estar subordinada ao que se entende por autonomia em bioética***, o que, nesta altura do século XXI, fere frontalmente qualquer tratado que discorra sobre direitos humanos e temas correlatos. Pessoalmente defendo não só que o consentimento deva ser solicitado nos períodos em que os pacientes não estejam em crise como, obrigatoriamente, pesquisas com pacientes psiquiátricos somente deveriam ser permitidas sob esta estrita condição formal por meio das chamadas “diretrizes antecipadas” ou “testamento vital”. A ética, como a ciência, é glacial; uma tomada de decisão não pode ser, por exemplo, 50% ou 70% ética: ou ela é ética, ou não é!

Enganando os pacientes: entre a autonomia e a mentira – crítica ao uso de placebo em pesquisas psiquiátricas

Desde novembro de 2006 a American Medical Association (AMA) proíbe categoricamente o ***deceptive use*** (em tradução literal: uso enganoso ou ilusório...) do placebo na prática clínica³. Posição contrária, contudo, vem sendo ora sorrateira⁴, ora escancaradamente trabalhada pelo National Institute of Health (NIH), organismo sanitário público dos Estados Unidos da América (EUA), no sentido de alterar os fundamentos da Declaração de Helsinque, favorecendo a “flexibilização” dos referenciais éticos internacionais (especialmente com relação ao uso do placebo) por meio das tentati-

vas de lograr consenso ético para uso do chamado “duplo ***standard*** de pesquisas”, meta infelizmente lograda pelos países ricos e pelos insaciáveis laboratórios internacionais de medicamentos na reunião anual da Assembleia Médica Mundial realizada em outubro de 2008 em Seul, Coreia⁵.

O tema é tão complexo e controverso que a revista com maior impacto mundial no campo da bioética, ***The American Journal of Bioethics***, dedicou recentemente um número específico ao tema, com base em dois artigos referenciais assinados respectivamente por: (1) Bennett Foddy (Center for Human Values, Princeton University), que a partir das decisões de Seul/2008 ficou mais seguro para defender com vigor inusitado o uso do placebo, seja em práticas clínicas, seja em pesquisas biomédicas, a partir de três frágeis argumentos: placebos são sempre seguros; placebos são muitas vezes efetivos; placebos são ocasionalmente necessários⁶; (2) Franklin G. Miller (NIH) e Luana Colloca (Universidade de Turim, Itália)⁷, que são menos contundentes e concluem a partir de duas perguntas – os tratamentos com placebo têm potencialidade para produzir benefícios clínicos significativos? Os tratamentos com placebo são efetivos na promoção de uma resposta terapêutica sem a utilização do expediente de enganar o paciente? – e com base nas evidências hoje existentes, que é prematuro julgar se os tratamentos com placebo são eticamente justificáveis.

Dada a complexidade do assunto, os editores da revista tiveram o cuidado de convocar nada menos que os diferentes autores de 13 artigos (individualmente ou em duplas ou grupos) para debater o primeiro texto e outros três para discutir o segundo, num total de 16 intervenções feitas por pesquisadores de variadas formações acadêmicas e instituições basicamente estadunidenses, com poucas exceções (Reino Unido, Itália, França e Canadá). Do total de intervenções, oito foram frontalmente contrárias aos argumentos apresentados em defesa do uso clínico do placebo, cinco foram favoráveis e as restantes três ficaram no meio-termo – favoráveis em algumas circunstâncias e contrárias em outras. As principais críticas centraram-se na ação paternalística dos médicos e pesquisadores: no fato de que a verdadeira autonomia dos pacientes, como a bioética a apresenta e defende, não é respeitada na maioria das situações de uso do placebo, prevalecendo a mentira (***the duty of deceive***: o dever de enganar); ou seja, o paciente não tem real consciência de que está realmente recebendo placebo.

Esta breve e limitada amostra permite apontar, pelo menos, que existem mais seguidores da

posição defendida pela AMA no meio médico dos próprios EUA e em alguns países desenvolvidos do que se poderia imaginar. Com relação ao caso brasileiro e do texto aqui em análise, o assunto é mais grave, pois representativo número de pesquisadores clínicos da área de psiquiatria vem reclamando insistentemente, há anos, das limitações impostas pela regulação brasileira que, cá entre nós, pode até ser relativamente rigorosa no papel, mas na prática está distante disso. E vejam os leitores que a posição da AMA se relaciona com o campo da prática clínica e não com o campo da experimentação em psiquiatria, muito mais movediço e perigoso, principalmente para o doente.

Braz e Schramm estão cobertos de razão ao afirmar que existem posições antagônicas nesse campo minado por diferentes vieses. Está na hora, portanto, em defesa dos pacientes vulneráveis – principalmente os “vulneráveis sociais”, os mais frágeis e desamparados – de o Estado brasileiro e nossa emergente democracia começarem a definir com mais clareza os limites de ação nesse campo das biociências, que tem proporcionado mais duvidade do que segurança e certezas. Basta de respostas frágeis e dúbias! Com tanta ciência disponível e com a crescente disponibilização de novas e extraordinárias metodologias de pesquisa, já é mais do que hora de o placebo começar a ser banido do campo das pesquisas clínicas, começando exatamente pelo campo em que elas se mostram mais nebulosas e obscuras: na atenção aos pacientes com transtornos mentais. Tratar a ética psiquiátrica de “patinho feio da ética biomédica” é expediente insólito que transporta à comisseração e autopiedade. Feio e escandaloso é tratar pacientes transtornados mentalmente como se fossem iguais, acatando linear e acriticamente seus termos de consentimento ou, pior, delegando essa intransferível tarefa a outras pessoas a partir de expedientes e diagnósticos pouco claros.

Referências

1. Radden J. Psychiatric ethics. *Bioethics* 2002; 16(5):397-411.
2. Unesco. *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*. Tradução brasileira da Cátedra Unesco de Bioética da Universidade de Brasília. [documento na Internet]. [acessado 2011 fev 28]. Disponível em: www.bioetica.catedraunesco.unb.br
3. Bostick NA, Sade R, Levine MA, Steward DM. Placebo use in clinical practice: report of the American Medical Association Council on Ethics and Judicial Affairs. *Journal of Clinical Ethics* 2008; 19(1):59-61.
4. Garrafa V, Lorenzo C. Moral imperialism and multi-centric clinical trials in peripheral countries. *Cad Saude Publica* 2008; 24:2219-2226.
5. Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: redução da proteção e maximização dos interesses privados. *Rev Assoc Méd Bras* 2009; 55(5):514-518.
6. Foddy B. A duty do deceive: placebos in clinical practices. *Am J Bioeth* 2009; 9(12):4-12.
7. Miller FG, Colloca L. The legitimacy of placebo treatments in clinical practices: evidence and ethics. *Am J Bioeth* 2009; 9(12):39-47.

Os autores respondem

The authors reply

Os comentaristas Marisa Palacios e Volnei Garrafa expuseram suas contribuições ao debate e concordaram, de forma geral, com o exposto no artigo, principalmente em relação ao respeito à autonomia do paciente psiquiátrico, sem esquecer que em muitos casos não existe, de fato, autonomia. A questão que se apresenta então é de como proteger esses pacientes de abuso nas investigações. Para Palacios, deve-se solicitar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) fora das crises, não suprimindo a necessidade do consentimento de um representante legal. Para Garrafa, é importante, como expomos no artigo, o estabelecimento do Testamento Vital ou Diretrizes Antecipadas. Neste último caso, consideramos que é a melhor solução, pois, estabelecidos os desejos do paciente, fora das crises, ele poderá ser beneficiado nas investigações em que se propuser a participar.

Por sua vez, Palacios aponta para outro viés da pesquisa, que é o caso de provocar os sintomas no paciente. Não citamos esses casos porque eles são cada vez mais raros e condenados pela comunidade científica. Detivemo-nos em alguns pontos principais aventados quando se trata de pesquisas com pessoas com transtornos mentais, quais sejam: vulnerabilidade, autonomia, competência e uso de placebo. Há mais pontos a serem discutidos sem dúvida, mas sempre há que se fazer um recorte em razão do espaço destinado à publicação.

Garrafa não concorda com o que dissemos sobre a fragilidade das diretrizes internacionais e nacionais no que se refere à proteção desses pacientes e cita a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco), que no seu entendimento deveria ser a referência para discussão do assunto. Obviamente, não nos esquecemos desta Declaração; simplesmente optamos por dar ênfase à Declaração de Helsinque e à RS nº 196/96, pela importância que

elas têm em nosso país. De qualquer forma, seria apenas citar mais uma declaração que fala em se pedir o TCLE e que os vulneráveis devem ser protegidos, sem entrar no mérito de como se dará isto na prática. Ela falha igualmente nessa proteção. Garrafa também aponta para uma suposta falta de uma posição clara e mais contundente com relação ao uso (ou não) do placebo nas pesquisas clínicas em pacientes com transtornos mentais. Parece-nos que ficou clara nossa condenação ao uso de placebo, já que ele só serve, conforme expusemos, para não permitir que drogas que não tenham efeito ou que apresentam efeitos colaterais graves entrem no mercado. Este não é um bom argumento, é simplesmente pífilo.

Finalizando o debate, gostaríamos de assinalar que há necessidade de novos debates sobre este assunto tão grave, e aqui deveria ser incluída a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Discordamos de Garrafa quanto à crítica que faz a esse órgão regulamentador das pesquisas no Brasil. Acreditamos que ele tem cumprido, de forma inédita, o papel de regulamentação e fiscalização das investigações em nosso país. A prova é o descontentamento generalizado, no meio psiquiátrico, quanto à proibição da utilização de placebo interpretada como uma suposta discriminação da Conep em relação à pesquisa clínica com pacientes que sofrem de doenças mentais. Marcio Versiani fala sobre o assunto em sua conferência no XXIV Congresso Brasileiro de Psiquiatria¹ e acrescenta, em reportagem de Nilza Bellini²: ***No Brasil, desde 2000, a Conep assumiu posição radical contra o controle com placebo, reprovando todas as propostas de pesquisa da fase 3. Se em outros países da América Latina os estudos com medicamentos psiquiátricos avançaram, aqui eles estão estagnados por conta disso [...] a comparação de remédios novos com os já existentes é ineficaz, sem o grupo de controle com placebo.***

Referências

1. Versiani M. Marcio Versiani fala sobre sua conferência no XXIV CBP. 28 jul 2006. [acessado 2011 mar]. Disponível em: <http://www.abpbrasil.org.br/medicos/noticias/exibNoticia/?not=267>
2. Bellini N. Drogas que são movidas a esperança: milhares de pessoas participam de experimentos arriscados de remédios e próteses. *Revista Problemas Brasileiros (Sesc)* 2009; 39. [acessado 2011 mar]. Disponível em: http://www.sescsp.org.br/sesc/revistas_sesc/pb/artigo.cfm?Edicao_Id=329&Artigo_ID=5137&IDCategoria=5895&reftype=1